

• 论 著 •

耐亚胺培南鲍曼不动杆菌医院感染聚集性病例分析

刘红梅, 韩春俐, 谷 芙

(湖北省三峡大学第二人民医院检验科, 湖北宜昌 443000)

摘 要:目的 探讨耐亚胺培南鲍曼不动杆菌 (IRAB) 引起医院感染聚集性病例 (NICC) 的原因及耐药机制。方法 对 IRAB 引起的 NICC 的临床资料、药敏结果进行分析。采用纸片扩散 (K-B) 法进行药敏试验, 双纸片增效法检测金属 β 内酰胺酶 (MBL)。结果 IRAB NICC 均发生在 5 月, 均曾入住过重症监护室 (ICU); 其中危重患者 7 例, 发生医院感染前, 9 例患者均有使用 3 种以上抗菌药物史。MBL 检测均为阳性; 对临床常用治疗 AB 的药物均耐药。结论 IRAB NICC 的发生与患者易感性、患有严重的基础疾病、高龄、隔离与消毒、病区医院感染监控、抗菌药物使用及 AB 的生物学特性等有关, 碳青霉烯类耐药机制为产生了 MBL。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 医院感染聚集性病例; 金属 β 内酰胺酶; 耐药性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 06. 037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)06-0803-03

Analysis on nosocomial infection cluster cases caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Liu Hongmei, Han Chunli, Gu Fu

(Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of China

Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

Abstract: **Objective** To explore the cause and drug resistance mechanism of nosocomial infection cluster cases (NICC) caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (IRAB). **Methods** The clinical data and the drug sensitivity test results of NICC caused by IRAB were analyzed. The disk diffusion (K-B) method was adopted for conducting the drug susceptibility testing and the double disk diffusion assay for conducting the detection of metal beta-lactamase (MBL). **Results** NICC caused by IRAB occurred in May and once stayed in ICU; among them, 7 cases were critical patients, before occurrence of nosocomial infection, 9 cases had the history for using more than 3 kinds of antibacterial drugs; the MBL detection was positive; the clinically commonly used drugs for treating *Acinetobacter baumannii* infection were resistant. **Conclusion** The occurrence of NICC caused by IRAB is associated with the patient's susceptibility, old age, isolation and disinfection, ward nosocomial infection surveillance, use of antimicrobial drugs, biological characteristics of AB, and so on. The carbapenems-resistant mechanism is the generation of MBL.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; nosocomial infection cluster cases; metal beta-lactamases; drug resistance

近年来,由鲍曼不动杆菌(AB)引起的院内感染逐年增多,在非发酵革兰阴性杆菌感染中分离率已超越铜绿假单胞菌。由于新型抗菌药物的广泛应用,AB 耐药率呈明显上升趋势,亚胺培南耐药的 AB(IRAB)引起的感染给临床抗感染治疗带来了严峻的挑战。医院感染聚集性病例(NICC)是在同一病区、2 周左右出现 3~5 例具有相似耐药谱的同一病原菌医院感染(ND)病例,视为 NI 暴发的预警状况,进行重点干预管理。2013 年 5 月本院出现一起 IRAB 引起的 NICC,对此研究者进行了流行病学调查、临床病例、体外药敏试验、金属 β 内酰胺酶 (MBL)检测等分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 5 月 2~30 日收集 NICC 共 9 例,其中男 8 例,女 1 例,27~88 岁,老年患者 6 例(>65 岁)占 66.67%,原发疾病多为癌症、严重骨折外伤等疾病。

1.2 细菌鉴定及药敏试验 细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 ATB Expression 半自动鉴定仪,使用配套 32GN 板条将细菌鉴定到种。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC 27853。抗菌药物敏感性试验方法及质量控制遵循 CLSI2012 年版规则。

药敏纸片购自英国 Oxoid 公司。

1.3 MBL 检测方法 采用双纸片增效法进行,乙二胺四乙酸 (EDTA)购自北京化工厂。按照标准纸片扩散法药敏实验操作规程,在 MH 药敏平板上均匀涂抹待检菌,分别贴 2 张亚胺培南和 2 张头孢他啶药敏纸片,纸片间距为 30~40 mm,其中一张亚胺培南纸片和头孢他啶纸片加 0.5 mol/L EDTA 二钠溶液 5 μ L(含 930 μ g EDTA),35 $^{\circ}$ C 孵育 24 h。加 EDTA 的亚胺培南纸片和头孢他啶纸片抑菌圈直径比不加 EDTA 纸片大于或等于 7 mm 为 MBL 阳性。

2 结 果

2.1 NICC 的流行特点 9 例 IRAB 引起的 NICC 临床资料见表 1。NICC 发生在 5 月初至 5 月下旬,处于气温回升,天气温暖的季节。9 例 NICC 中 2 例年轻人基础疾病为严重外伤合并骨折,4 例患有癌症,1 例患大疱性天疱疮,另 2 例为骨质疏松、骨折合并多器官功能不全。感染 IRAB 前 7 例分布在外科、肿瘤科等手术科室,手术后入住 ICU 病房,2 例直接入住 ICU 病房。肺部感染 6 例,5 例上呼吸机,2 例气管切开。2 例皮肤软组织感染,1 例泌尿系统感染。

表 1 9 例 IRAB NICC 的临床资料比较

菌株编号	住院科室	性别	年龄(岁)	感染时间	原发疾病	标本类型	侵入性操作
1	ICU	男	29	5 月 15 日	失血性休克Ⅲ级脑外伤	左下肢分泌物	创伤性血流动力学监测
2	放化疗	男	67	5 月 15 日	食道癌咽癌	痰	气管造瘘
3	肿外	男	76	5 月 10 日	结肠癌重度贫血	痰	呼吸机
4	ICU	女	45	5 月 14 日	淋巴瘤	痰	气管切开
5	骨外	男	87	5 月 20 日	股骨骨折多器官功能不全	痰	创伤性血流动力学监测
6	普外	男	65	5 月 21 日	结肠癌、急性腹膜炎	痰	呼吸机
7	骨外	男	80	5 月 24 日	脓毒血症大疮性天疱疮	尿	创伤性血流动力学监测
8	骨外	男	88	5 月 20 日	左股骨骨折、老年性痴呆	痰	呼吸机
9	骨外	男	27	5 月 26 日	小腿外伤皮肤感染骨折	伤口分泌物	自体皮肤移植

2.2 感染危险因素 (1)患者发生 IRAB 感染前均患有重要器官的基础疾病及有创性诊疗措施。7 例患者经受了脑部、胸部、腹部及复合外伤后的大手术,7 例为危重病例。(2)9 例患者住院期间均使用了 3 种以上的抗菌药物,其中 3 例患者用了 5 种以上的抗菌药物,2 例用了氟康唑抗真菌药。在感染 IRAB 前均因病情危重入住过 ICU 病房,时间在 7~52 d。(3)天然屏障受到严重破坏,如天疱疮、自体皮肤移植等。

2.3 药敏结果 根据 CLSI2012 抗菌药物敏感性试验执行标准,所选 17 种治疗不动杆菌抗菌药物的药敏结果见表 2。患者除了对米诺环素全部敏感,四环素及氨苄西林/舒巴坦部分敏感外,对其他常规用于治疗 AB 感染的各类抗菌药物,特别是对亚胺培南均耐药,其中 R 为耐药,S 为敏感,I 为中介。

表 2 9 株 IRAB 对 17 种抗菌药物体外药敏实验结果

抗菌药物	1	2	3	4	5	6	7	8	9
哌拉西林	R	R	R	R	R	R	R	R	R
哌拉西林/他唑巴坦	R	R	R	R	R	R	R	R	R
头孢他啶	R	R	R	R	R	R	R	R	R
头孢吡肟	R	R	R	R	R	R	R	R	R
亚胺培南	R	R	R	R	R	R	R	R	R
阿米卡星	R	R	R	R	R	R	R	R	R
庆大霉素	R	R	R	R	R	R	R	R	R
环丙沙星	R	R	R	R	R	R	R	R	R
左氧氟沙星	R	R	R	R	R	R	R	R	R
米诺环素	S	S	S	S	S	S	S	S	S
多西环素	S	S	S	R	S	R	S	S	R
四环素	R	I	I	R	S	R	I	S	R
复方磺胺甲噁唑	R	R	R	R	R	R	R	R	R
氨苄西林/舒巴坦	I	S	R	I	S	R	S	S	I
替卡西林/克拉维酸	R	R	R	R	R	R	R	R	R
妥布霉素	R	R	R	R	R	R	R	R	R
头孢噻肟	R	R	R	R	R	R	R	R	R

2.4 MBL 检测结果 采用双纸片增效法进行 MBL 检测,9 例 IRAB 均为阳性,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页

“论文附件”)。MBL 检测阴性对照采用同一时期分离自神经内科病区 IRAB 临床株,见图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

3 讨 论

AB 是非发酵需氧的革兰阴性杆菌,广泛分布于自然界和人体表面,是引起医院感染的重要条件致病菌。可引起多种院内感染,包括肺炎、败血症、伤口的感染或泌尿系统的感染。该菌营养要求不高,最适生长温度为 35 ℃,对干湿温度耐受性强。在医院环境分离的耐药菌往往耐受常用消毒剂^[1],因此,AB 易造成环境广泛污染且难被清除,是当前医院(特别是 ICU)最常见、最难治及控制的细菌,据报道 AB 在医院感染病原菌中占第 4 位,应引起医务人员高度重视^[2]。从本次 NICC 感染看出导致 IRAB 感染的危险因素有老年人、严重创伤、侵袭性操作、长期住院或入住 ICU、严重基础疾病和先前使用过多种抗菌药物。由于本院 ICU 病区为大病房,难以做到感染患者和非感染患者分室收治,对病区的消毒常常用一种消毒剂,使得 AB 对消毒剂产生耐受,呼吸机污染不易彻底清除,导致 AB 易于在病区环境滋生传播。应加强对病区的消毒、隔离、医务人员手卫生消毒、保护易感者、减少不合理抗菌药物的使用,减少 NI 发生。

本次分离的 9 株 IRAB 对 CLSI 建议用于治疗不动杆菌感染的 17 种抗菌药物中的 13 种全部耐药,只对 3 种四环素类药物和氨苄西林/舒巴坦部分菌株敏感,对米诺环素全敏感,对强力霉素耐药率为 33.33%,四环素耐药率为 44.44%,氨苄西林/舒巴坦耐药率为 55.56%,IRAB 几乎对所有常用的抗菌药物(β 内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类和磺胺类抗菌药物)耐药。AB 的耐药机制较为复杂^[3-4],研究表明 IRAB 对 β-内酰胺类药物的耐药机制由以下几个因素引起。(1)产生各种 β-内酰胺酶(包括 MBL);(2)青霉素结合蛋白(PBPs)的改变;(3)外膜孔蛋白通道的改变或缺失;(4)主动外排泵系统过度表达等^[5-6]。其中最为主要的因素是产生 β-内酰胺酶。AB 中分离的 β-内酰胺酶按 Ambler 分类方法分为 B、D 类。有报道产生 D 类 β-内酰胺酶是 AB 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要机制^[7]。B 类 β-内酰胺酶被称为金属 β-内酰胺酶即 MBL,MBL 的出现使不动杆菌对 β-内酰胺类耐药情况更加严重。本研究对 9 株 IRAB 采用双纸片增效法进行 MBL 检

测,9 例均为阳性,同一时期分离自神经内科病区 IRAB MBL 为阴性,说明本起 IRAB NICC 是由产 MBL 的 AB 引起的。MBL 第一次在远东地区 I 类整合子中发现,IMP 型 MBL 是一类广谱酶,能够水解除了单环 β -内酰胺以外的几乎所有 β -内酰胺类抗菌药物,目前已发现的主要有 IMP-1、IMP-4、IMP-5、IMP-6、IMP-11 等型^[8]。IMP 型 MBL 介导的碳青霉烯类耐药是很多国家面临的挑战。新发现的一种 SIM-1 型 MBL,使研究者进一步认识到 AB 产 MBL 的多样性。笔者医院 ICU 病区检测的 IRAB 产生了 MBL,使患者对包括碳青霉烯类在内的全部的 β -内酰胺类抗菌药物耐药。MBL 不能被如克拉维酸所抑制,可被 EDTA 所抑制,MBL 基因可位于染色体或质粒高度可移动遗传因子上,并可被整合子捕获,这使得 MBL 基因具有可传播性,很容易在菌株之间传播^[8-10]。

IRAB 的多重耐药性是临床面临的严峻问题,应加强监测细菌流行和耐药情况,分析耐药机制,防止多重耐药菌株的暴发和流行。

参考文献

[1] 黄支密,糜祖煌,石晓霞,等. 医院感染革兰阴性杆菌耐消毒剂基因研究[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(7):721-724.
[2] 沈定霞,闫中强,罗燕萍,等. 检测多药耐药鲍曼不动杆菌的碳青霉烯酶及整合酶基因[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(1):11-13.
[3] Lin YC, Hsia KC, Chen YC, et al. Genetic basis of multidrug re-

sistance in acinetobacter clinical isolates in Tai wan[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(5):2078-2084.
[4] Choi WS, Kim SH, Jeon EG, et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Intensive Care Units and successful outbreak control program[J]. J Korean Med Sci,2010,25(7):999-1004.
[5] 张亚莉,耿穗娜,孙树梅,等. 重症监护病房鲍曼不动杆菌感染暴发的监控[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(17):2252-2254.
[6] 王友梅,沈继龙,沈继录,等. 多重耐药鲍曼不动杆菌外排泵机制的初步研究[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(1):38-40.
[7] 芮晓艳,胡杰贵,熊自忠,等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶检测及同源性分析[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(2):154-156.
[8] 余婷婷,沈继录,徐元宏,等. 泛耐药鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯类抗生素机制研究[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(3):274-278.
[9] Adams MD, Goglin K, Molyneaux N, et al. Comparative genome sequence analysis of multidrug resistance Acinetobacter baumannii[J]. J Bacteriol,2008,190(24):8053-8064.
[10] Bertini AL, Poriel S, Bernabeu D, et al. Multicopy bla_{oxa}-58 gene as a source of high-level resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(7):2324-2328.

(收稿日期:2014-09-15)

(上接第 802 页)

结分析中的表 1、2 可见 2013 年临床免疫学项目室间质评结果年总符合率为 100%,未出现 2012 年临床免疫学项目室间质评中出现的错误。连续监控 EQA 结果及改进措施的实施效果为实验室建立合理、有效的实验室质量管理体系提供了一定的依据。

综上所述,临床实验室应积极参加室间质评活动,通过参加临床免疫学室间质评活动,可以从中发现可能存在的问题,及时制定有效的改进措施,提高检验质量,保证为临床提供准确可靠的实验室数据。

参考文献

[1] 胡士玉,王海清,顾修玲,等. 2007-2011 年临床免疫学室间质量评价分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(4):484-485.
[2] 张裕,杨丽华. 朗道生化和特殊蛋白质控品在室间质评中应用比较[J]. 中国医疗前沿,2012,7(23):66-67.
[3] 叶应抚,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:99-112.
[4] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:237-245.
[5] 郑怀庆. 临床免疫学检验质量保证[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1995:90-92.
[6] 马洪滨,王晗,刘立明,等. 质量控制在临床免疫检验中的作用

[J]. 医疗卫生装备,2012,33(4):114-115.
[7] 吕世静,陈育民,康红,等. 免疫学检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:212-214.
[8] 苏丹,胡志愿. 临床检验质量管理探讨[J]. 航空航天医药,2005,16(3):47.
[9] 王卓识. 实验室质量管理与检验质量保证[J]. 检验医学与临床,2012,9(1):108-110.
[10] 林敏,农天雷. 免疫实验室室间质评回顾[J]. 标记免疫分析与临床,2011,18(2):133-134.
[11] 李红霞,贾玫,岳志红. 临床生化检验室内质控和室间质控六年结果的评价[J]. 中国实验诊断学,2006,10(10):1161-1164.
[12] 曹晓芸. 临床免疫室间质量评价结果分析[J]. 数量医药学杂志,2009,22(6):688-689.
[13] 张良. 血液 5 项传染病标志物检测室间质量评价回顾[J]. 检验医学与临床,2010,7(8):718-719.
[14] 耿秀蓉. 输血前检测定性试验中临界值验证的必要性与方法[J]. 吉林医学,2011,32(21):4390-4391.
[15] 方苓,李晖,邹丽容,等. 2006 年广东省部分检测乙型肝炎标志物 ELISA 试剂的质量评估[J]. 华南预防医学,2007,33(3):58-60.
[16] 黄云英,刘瑜. 建立乙肝免疫五项酶免试剂临床二级评价方案的探讨[J]. 现代检验医学杂志,2002,17(2):31-32.

(收稿日期:2014-09-28)